

81

Int. Cl.:

C 07 d, 93/10

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



82

Deutsche Kl.:

12 p, 4/01

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 2015 544

Aktenzeichen: P 20 15 544.6

Anmeldetag: 1. April 1970

Offenlegungstag: 8. Oktober 1970

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum:

1. April 1969

33

Land:

V. St. v. Amerika

31

Aktenzeichen:

812346

54

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von basisch substituierten heterocyclischen Verbindungen

61

Zusatz zu:

—

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

E. R. Squibb & Sons Inc., New York, N. Y. (V. St. A.)

Vertreter:

Jung, Dr. E.; Vossius, Dr. V.; Schirdewahn, Dr. J.;  
Patentanwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt:

Krapcho, John, Somerset, N. J. (V. St. A.)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

444 010 711

ORIGINAL INSPECTED

9.70 009 841/1951

6/100

DIPL.-CHEM. DR. ELISABETH JUNG  
DIPL.-CHEM. DR. VOLKER VOSSIUS  
DIPL.-PHYS. DR. JÜRGEN SCHIRDEWAHN  
PATENTANWÄLTE

8 MÜNCHEN 23,  
CLEMENSSTRASSE 30  
TELEFON 345067  
TELEGRAMM-ADRESSE: INVENT/MÜNCHEN  
TELEX 5-29 686

2015544

u.Z.: F 141 C (vdB/kä)

1. April 1970

Case 812 346 - S

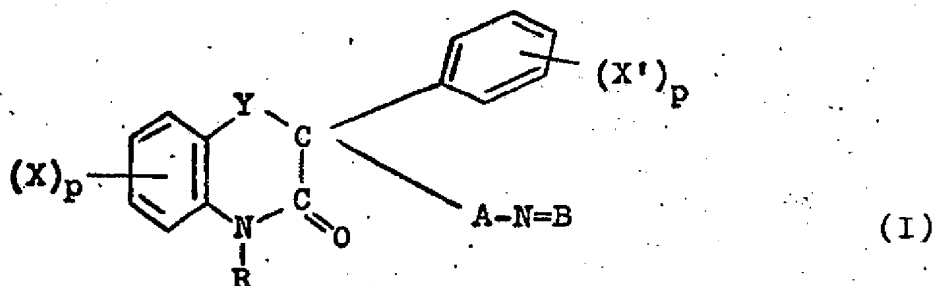
E.R. SQUIBB & SONS, INC.,  
New York, N.Y., V.St.A.,

" Verfahren zur Herstellung von basisch substituierten hetero-  
cyclischen Verbindungen "

Priorität: 1. April 1969, V.St.A., Nr. 812 346

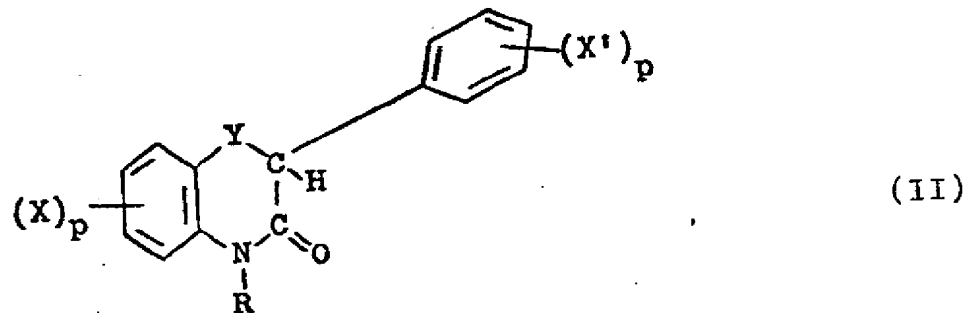
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von basisch substituierten Benzothiazinonen, Benzoxazinonen, Dihydrochinolinonen und Benzazepinonen in stark verbesserter Ausbeute und mit vereinfachter Isolierung unter Verwendung von Dimethylsulfoxid bei der Einführung der basischen Seitenkette.

Gegenstand vorliegender Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung basisch substituierter heterocyclischer Verbindungen der allgemeinen Formel



009841/1951

in der Y die Oxa-, Thia-, Methylen- oder die Äthylengruppe ist, R einen niedrigen Alkyl-, niedrigen Alkenyl-, Aralkyl- oder Aralkenylrest bedeutet, X und X', die gleich oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoff- oder Halogenatome, oder niedere Alkyl-, Halogen-(nieder)alkyl- oder niedere Alkoxyreste bedeuten, A ein niedriger Alkylenrest ist, N=B ein unsubstituierter oder substituierter Morpholinrest ist und p den Wert 1, 2 oder 3 hat, mit dem kennzeichnenden Merkmal, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der Y, R, X, X' und p die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Morpholino-(nieder)alkylhalogenid der allgemeinen Formel



in der A und N=B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und Hal ein Halogenatom ist, in Gegenwart von Dimethylsulfoxid reagieren lässt.

In den USA.-Patentschriften 3 089 872 und 3 401 166 werden unter anderem Gruppen basisch substituierter Benzothiazinone, Benzoxazinone, Dihydrochinolinone und Benzazepinone beschrieben. Wenn man nach den in diesen Patentschriften beschriebenen Verfahren eine Morpholino-(nieder)alkylen-Seitenkette in das cyclische Zwischenprodukt einführen will, wird das Endprodukt in niedriger

009841/1951

Ausbeute erhalten und lässt sich ausserdem nur schwierig vom nicht reagierten Ausgangsmaterial isolieren. Beispielsweise kann man eine nach dem Verfahren der USA.-Patentschrift 3 089 872 hergestellte Verbindung in Diäthylenglykoldimethyläther in einer Ausbeute der Grössenordnung von 10 % oder in einer Ausbeute von etwa 30 % erhalten, wenn man anstelle des genannten Äthers Dimethylformamid als Reaktionsmedium verwendet. In beiden Fällen treten wegen der Anwesenheit von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial Schwierigkeiten bei der Reinigung des Produktes auf. Das gleiche Produkt kann man jedoch erhalten, und zwar in einer Ausbeute von etwa 85 %, wenn man als Reaktionsmedium Dimethylsulf-oxid nach vorliegender Erfindung verwendet. Darüberhinaus ist das Endprodukt leicht zu reinigen.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist auf basisch substituierte bicyclische Benzothiazinone, Benzoxazinone, Dihydrochinolinone und Benzazepinone der vorstehend genannten Formel (I) anwendbar.

Die Ausdrücke "niederer Alkylrest", "niederer Alkoxyrest" oder "niederer Alkylenrest" umfassen sowohl geradkettige als auch verzweigt-kettige Reste von weniger als 8 Kohlenstoffatomen, wie die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, Amyl-, Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Äthylen- oder die Propylengruppe. Der Ausdruck "niederer Alkenylrest" bezieht sich auf geradkettige oder verzweigt-kettige, ungesättigte Kohlenwasserstoffreste mit weniger als 8 Kohlenstoff<sup>atomen</sup>, wie die Allyl-, Butenyl- oder die Isobutenylgruppe. Beispiele für Aralkylreste des Symbols R sind monocyclische Aralkylreste, wie Phenyl-(nieder)alkylreste, in denen der niedere Alkylrest die vorstehenden Bedeutungen besitzt. Beispiele für die Aralkenyl-

009841/1951

reste des Symbols R sind monocyclische Aralkenylreste, wie Phenyl-(nieder)alkenylreste, in denen der Alkenylrest die oben angegebene Bedeutung besitzt, also z.B. die Cinnamylgruppe. Die Halogen-(nieder)alkylreste können monohalogeniert, wie die Chlormethylgruppe oder polyhalogeniert sein, wie die Trifluormethylgruppe, die bevorzugt ist. Für das Symbol X kommen alle 4 Halogenatome in Betracht.

Die vorliegende Erfindung ist anwendbar, wenn das Symbol N=B die Morpholinogruppe oder einen substituierten Morpholinorest darstellt, z.B. einen (nieder)Alkylmorpholinorest, wie die 2- oder 3-Methylmorpholinogruppe oder die 2- oder 3-Äthylmorpholinogruppe, oder einen Di-(niederalkyl)-morpholinorest, wie die 2,6-Dimethylmorpholino- oder die 3,5-Dimethylmorpholinogruppe.

Nach vorliegender Erfindung stellt man die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) dadurch her, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II) mit einem Morpholino-alkylhalogenid der allgemeinen Formel (III) in Gegenwart eines Alkalimetallhydrids, wie Natriumhydrid in einem Reaktionsmedium, nämlich Dimethylsulfoxid, reagieren lässt, um hohe Ausbeuten zu erhalten.

Die ursprüngliche Ringverbindung und/oder das Metallhydrid können in Dimethylsulfoxid gelöst oder suspendiert werden und eins zum anderen vorzugsweise unter Aufrechterhaltung einer Temperatur unterhalb etwa 50°C zugefügt werden. Zu diesem Gemisch gibt man das Morpholino-alkylhalogenid entweder als Flüssigkeit oder als Lösung in Dimethylsulfoxid hinzu. Man kann auch gleichzeitig zur Beschleunigung der Reaktion eine geringe Menge Natriumjodid zusetzen. Das Gemisch lässt man dann eine ausreichende Zeit rea-

009841/1951

gieren, bis die Kondensation beendet ist. Gewöhnlich werden 1 bis 2 Stunden ausreichend sein. Zur Beschleunigung der Reaktion kann man gelindes Erhitzen, z.B. bis zu etwa 70 bis 75°C, anwenden. Das Reaktionsprodukt kann dann abgetrennt und aufgearbeitet werden, beispielsweise durch Giessen in Eiswasser. Das feste oder ölige Produkt wird mit kaltem Wasser verrieben, in Chloroform gelöst, die letztgenannte Lösung mit Wasser gewaschen - beispielsweise über Magnesiumsulfat - getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Man erhält das Endprodukt.

Die nachstehenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung.

#### Beispiel 1

##### 4-Methyl-2-(2-morpholino-äthyl)-2-phenyl-1,4-benzothiazin-3(4H)-on

Zu einer gerührten Suspension von 76,2 g (0,3 Mol) 4-Methyl-2-phenyl-1,4-benzothiazin-3(4H)-on in 470 ml Dimethylsulfoxid gibt man unter Stickstoff anteilsweise 15 g (0,3 Mol) 50 %-iges Natriumhydrid. Das heftige Schäumen lässt nach einigen Minuten nach. Das orange gefärbte Gemisch wird auf 70°C erhitzt, dann auf 30°C gekühlt und mit 70,0 g (0,47 Mol) 2-Morpholino-äthylchlorid und 3,0 g pulverisiertem Natriumjodid behandelt. Man erhitzt das Gemisch langsam auf 70°C und hält es 2 Stunden bei 70 bis 75°C. Dann kühlt man es auf Raumtemperatur und giesst es in 2,5 Liter Eiswasser. Man erhält ein hellbraunes, gummiartiges Produkt. Nach etwa 15-stündigem Kühlen dekantiert man die wässrige Phase vom Festprodukt ab. Letzteres verreibt man mit 500 ml kaltem Wasser und löst es dann in 600 ml Chloroform. Die letztgenannte Lösung wird mit 200 ml Wasser extrahiert, über Magne-

009841/1951

siumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und liefert nach Abdampfen des Lösungsmittels einen Rückstand, der mit 200 ml warmem Hexan versetzt, dann gekühlt und filtriert wird. Ausbeute: 101,5 g (92 % der Theorie) vom Fp. 131 bis 136°C. Nach dem Umkristallisieren aus 210 ml Acetonitril erhält man 94,0 g (85 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs vom Fp. 140 bis 142°C.

Man erhält das Hydrochlorid durch Lösen der Base in 100 ml Chloroform, Behandeln mit einer äquivalenten Menge alkoholischer Salzsäure und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Der schaumähnliche Rückstand wird mit Äther verrieben und liefert nach Filtrieren 28,4 g Substanz vom Fp. 203 bis 205°C. Nach dem Umkristallisieren aus 150 ml Isopropanol erhält man 26,4 g Substanz vom Fp. 208 bis 210°C.

#### Beispiel 2

#### 4-Methyl-2-(3-morpholino-propyl)-2-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-3-(4H)-on

Nach den Angaben in Beispiel 1 behandelt man ein Gemisch von 19,8 g (0,078 Mol) 4-Methyl-2-phenyl-1,4-benzothiazin-3(4H)-on, 170 ml Dimethylsulfoxid und 3,8 g (0,078 Mol) 50 %-iges Natriumhydrid mit 1 g Natriumjodid und 25 g 3-Morpholino-propylchlorid und erhitzt 3 Stunden auf 70 bis 75°C. Das Produkt wird wie in Beispiel 1 isoliert und ergibt 31,6 g eines blassgelben Öls. Fp. des Hydrochlorids (aus Äthanol) 235 bis 237°C.

Beispiel 3

2-(2-(2,6-Dimethylmorpholino)äthyl)-4-methyl-2-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on

Das Beispiel 1 wird wiederholt, jedoch unter Verwendung von 20,0 g 2-(2,6-Dimethylmorpholino)äthylchlorid anstelle von 2-Morpholino-äthylchlorid. Man erhält 28,5 g einer sirupösen Base. Fp. des Hydrochlorids (aus Acetonitril) 227 bis 229°C.

Beispiel 4

2-(p-Chlorphenyl)-4-methyl-2-(2-morpholino-äthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on

Unter Anwendung des Verfahrens nach Beispiel 1 behandelt man ein Gemisch aus 29,0 g (0,1 Mol) 2-(p-Chlorphenyl)-4-methyl-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on, 170 ml Dimethylsulfoxid und 5,0 g 50 %-igem Natriumhydrid mit 1 g Natriumjodid und 30,0 g 2-Morpholino-äthylchlorid und erhitzt 2 Stunden auf 75°C. Man reinigt das Produkt (31,5 g, Fp. 120 bis 125°C) durch Umkristallisieren aus 100 ml Acetonitril. Fp. 127 bis 129°C.

Beispiel 5

2-(p-Methoxyphenyl)-4-methyl-2-(2-morpholino-äthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on

Wie in Beispiel 1 beschrieben, lässt man 20,0 g (0,07 Mol) 2-(p-Methoxyphenyl)-4-methyl-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on, 170 ml Dimethylsulfoxid und 3,5 g (0,073 Mol) 50 %-iges Natriumhydrid auf 1 g Natriumjodid und 21 g 2-Morpholino-äthylchlorid einwirken und erhält 17,7 g eines viskosen Produktes. Fp. des Hydrobromids (aus Äthanol) 163 bis 165°C.

009841/1954



Beispiel 64-Benzyl-2-(2-morpholino-äthyl)-2-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-3-(4H)-on

Man lässt wie in Beispiel 1 beschrieben 34,2 g (0,1 Mol) 4-Benzyl-2-phenyl-1,4-benzothiazin-3(4H)-on, 170 ml Dimethylsulfoxid, 51 g (0,1 Mol) Natriumhydrid, 50,0 g 2-Morpholino-äthylchlorid und 1 g Natriumjodid aufeinander einwirken und erhält ein Produkt, das aus 200 ml Diisopropyläther kristallisiert. Ausbeute: 26,0 g, Fp. 114 bis 116°C Fp. nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan 117 bis 119°C.

Beispiel 72-(2-(Morpholino-äthyl)-4-phenäthyl)-2-phenyl-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on

Man lässt entsprechend den Angaben in Beispiel 1 20,0 g (0,058 Mol) 4-Phenäthyl-2-phenyl-1,4-benzothiazin-3(4H)-on, 100 ml Dimethylsulfoxid, 3,0 g (0,058 Mol) Natriumhydrid, 17 g 2-Morpholino-äthylchlorid und 1 g Natriumjodid aufeinander einwirken und erhält das Produkt, das durch Umkristallisieren aus 200 ml Diisopropyläther gereinigt wird. Ausbeute: 12,6 g, Fp. 103 bis 105°C.

Beispiel 84-Methyl-2-(2-morpholino-äthyl)-2-phenyl-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

Man wiederholt das Verfahren nach Beispiel 1, jedoch unter Verwendung einer äquivalenten Menge von 4-Methyl-2-phenyl-1,4-benzoxazin-3(4H)-on anstelle des 4-Methyl-2-phenyl-1,4-benzothiazin-3(4H)-ons und erhält das vorgenannte Produkt.

009841/1951

Beispiel 9

3,4-Dihydro-1-methyl-3-(2-morpholino-äthyl)-3-phenyl-  
chinolin-2-on

Nach der in Beispiel 1 angegebenen Verfahrensweise, jedoch unter Verwendung einer äquivalenten Menge von 3,4-Dihydro-1-methyl-3-phenyl-chinolin-2-on anstelle von 4-Methyl-2-phenyl-1,4-benzothiazin-3(4H)-on, erhält man das vorstehend genannte Produkt.

Beispiel 10

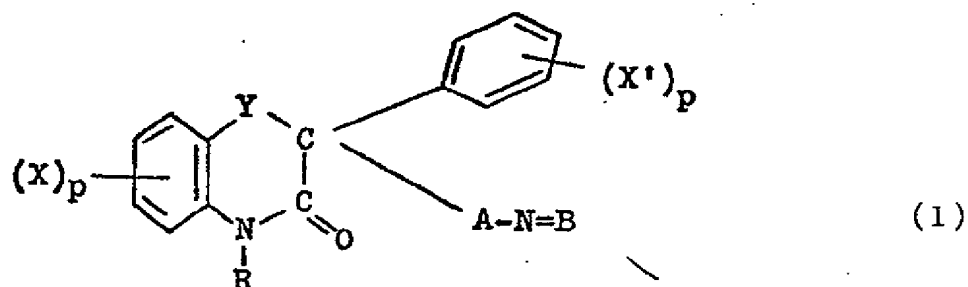
1,3,4,5-Tetrahydro-1-methyl-3-(2-morpholino-äthyl)-3-phenyl-1-  
benzazepin-2-on

Man arbeitet wie in Beispiel 1, verwendet jedoch eine äquivalente Menge 1,3,4,5-Tetrahydro-1-methyl-3-phenyl-1-benzazepin-2-on anstelle von 4-Methyl-2-phenyl-1,4-benzothiazin-3(4H)-on und erhält das vorstehend genannte Produkt.

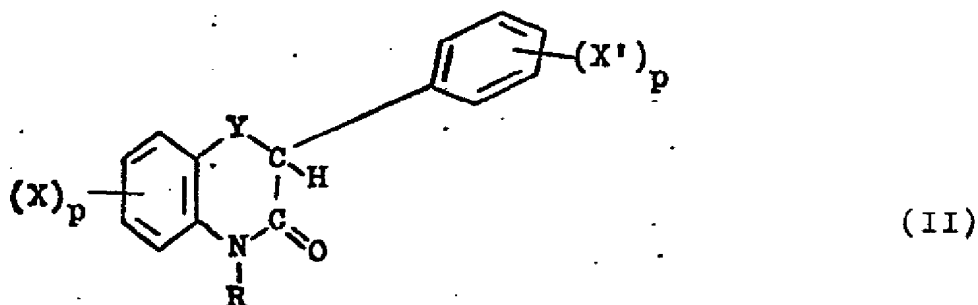
009841/1951

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von basisch substituierten, heterocyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel



in der Y die Oxa-, Thia-, Methylen- oder Äthylengruppe ist, R einen niedrigen Alkyl-, niederen Alkenyl-, Aralkyl- oder Aralkenylrest bedeutet, X und X', die gleich oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoff- oder Halogenatome, oder niedere Alkyl-, Halogen-(nieder)alkyl- oder niedere Alkoxyreste bedeuten, A ein niederer Alkylrest ist, N=B ein unsubstituierter oder substituierter Morpholinrest ist und p den Wert 1, 2 oder 3 hat, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der Y, R, X, X' und p die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Morpholino-(nieder)alkylhalogenid der allgemeinen Formel

009841/1951

Hal-A-N=B

(III)

in der A und N=B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und Hal ein Halogenatom ist, in Gegenwart von Dimethylsulfoxid reagieren lässt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart eines Alkalimetallhydrids durchführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung der allgemeinen Formel (II) eine solche, in der Y die Thiagruppe ist, und als Verbindung der allgemeinen Formel (III) Morpholino-äthylchlorid verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung der allgemeinen Formel (II) 4-(Nieder alkyl)-2-phenyl-1,4-benzothiazin-3(H)-on verwendet.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung der allgemeinen Formel (II) 4-Methyl-2-phenyl-1,4-benzothiazin-3(4H)-on und als Verbindung der allgemeinen Formel (III) 3-Morpholino-propylchlorid verwendet.

6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung der allgemeinen Formel (II) 4-Methyl-2-phenyl-1,4-benzothiazin-3(4H)-on verwendet.

009841/1951

ORIGINAL INSPECTED